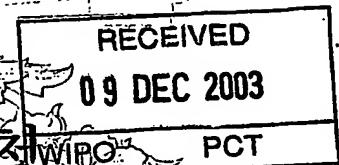




03 MAY 2005
PCT/KR 03 / 02388
RO/KR 27. 11. 2003



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0069222
Application Number

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

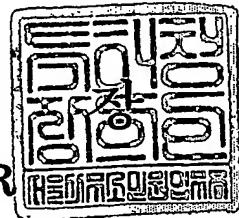
출원년월일 : 2002년 11월 08일
Date of Application NOV 08, 2002

출원인 : 한미약품 주식회사
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.

2003 년 11 월 07 일



특허청
COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0001
【제출일자】	2002.11.08
【발명의 명칭】	난용성 감기약 활성 성분의 경구투여용 조성을 및 그의 제조 방법
【발명의 영문명칭】	A COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION OF WATER-INSOLUBLE ANTI-COLD DRUG AND A PREPARATION METHOD THEREOF
【출원인】	
【명칭】	한미약품공업 주식회사
【출원인코드】	1-1998-004411-2
【대리인】	
【성명】	이현실
【대리인코드】	9-1999-000366-5
【포괄위임등록번호】	1999-056327-8
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	1999-023919-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	우종수
【성명의 영문표기】	WOO, Jong Soo
【주민등록번호】	670927-1691628
【우편번호】	440-300
【주소】	경기도 수원시 장안구 정자동 백설마을 598-1302
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김애국
【성명의 영문표기】	KIM,Ae Guk
【주민등록번호】	750625-2149320

【우편번호】 404-762
【주소】 인천광역시 서구 가좌2동 진주아파트 305-905
【국적】 KR
【심사청구】 청구
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사 를 청구합니다. 대리인
이현실 (인) 대리인
장성구 (인)

【수수료】

【기본출원료】	20	면	29,000 원
【가산출원료】	10	면	10,000 원
【우선권주장료】	0	건	0 원
【심사청구료】	10	항	429,000 원
【합계】	468,000 원		
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통		

【요약서】**【요약】**

본 발명은 생체이용률이 증가된, 난용성 감기약 성분의 경구투여용 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는 난용성 감기약 활성 성분을 공계면활성제에 균질하게 용해시키는 단계, 이 용액에 계면활성제 및 오일을 가해 마이크로에멀젼 예비농축액을 얻는 단계 및 이 예비농축액을 가온하여 공계면활성제를 휘발시키고 고농축의 마이크로에멀젼 농축액을 얻는 단계를 거쳐 제조되는 조성물로서, 난용성 감기약 성분, 계면활성제 및 오일을 포함하며 최종 조성물에 공계면활성제를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 난용성 감기약 성분이 완전 용해된 마이크로에멀젼 농축액 조성물에 관한 것이다.

【대표도】

도 1

【명세서】

【발명의 명칭】

난용성 감기약 활성 성분의 경구투여용 조성을 및 그의 제조 방법{A COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION OF WATER-INSOLUBLE ANTI-COLD DRUG AND A PREPARATION METHOD THEREOF}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 실시예 1에 따른 이부프로펜 제제의 생체이용률을 시판되는 대조 제제(부루펜^R 정)와 비교하여 나타낸 그래프이다.

도 2는 본 발명의 실시예 1에 따른 이부프로펜 제제의 용출률을 시판되는 대조 제제와 비교하여 나타낸 그래프이다(도 2a: 인공위액, 도 2b: 물).

도 3은 본 발명의 실시예 1에 따른 이부프로펜 제제가 수용액과 접촉시 형성되는 미세 유화입자의 입도분포를 나타낸 그래프이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<4> 본 발명은 생체이용률이 증가된, 난용성 감기약 성분을 포함하는 경구투여용 조성을 및 그의 제조 방법에 관한 것으로, 상세하게는 난용성 감기약 활성 성분을 공계면활성제에 균질하게 용해시키는 단계, 이 용액에 계면활성제 및 오일을 가해 마이크로에멀젼 예비농축액을 얻는 단계 및 이 예비농축액을 가온하여 공계면활성제를 휘발시키고 고농축의 마이크로에멀젼 농축

액을 얻는 단계를 거쳐 제조되는 조성물로서, 난용성 감기약 성분, 계면활성제 및 오일을 포함하며 최종 조성물에 공계면활성제를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 난용성 감기약 성분이 완전 용해된 마이크로에멀젼 농축액 조성물에 관한 것이다.

- <5> 많이 이용되는 감기약 성분으로 아세트아미노펜을 들수 있는데, 아세트아미노펜은 감기로 인한 발열, 치통, 신경통, 근육통, 류마티스성 통증의 경감효과를 갖고 널리 사용되며 정제, 경질캡슐제, 액제등으로 시판되고 있다. 또한 같은 용도로 많이 사용되는 이부프로펜은 비스테로이드성으로 진통효과, 항염증 효과, 항발열성효과를 지닌 잘 알려진 약제이다. 통상적으로 감기를 포함하는 열병 및 유행성 감기 증상에 사용된다.
- <6> 그리고 진해거담의 목적으로 브롬화수소산덱스트로메토르판, 염산노스카핀, 염산트리메토퀴놀, 구아이페네신, d-말레인산클로르페닐라민, 구연산카르베탠, 구연산티페피딘, 염산클로페라스틴, 펜디조산클로페라스틴, 히벤즈산티페피딘, d,1-염산메틸에페드린, 염산에페드린, 염산페닐에페드린 등이 사용되고 있다.
- <7> 그 외 비충혈제거제로 사용되는 성분으로는 염산슈도에페드린, 페닐프로판올아민, 디펙사미드(diphenamide), 염산 폐닐아미노프로판올(phenylaminopropanol), 옥시메타졸린(oxymetazoline), 자일로메타졸린(xylometazoline) 등이 있다.
- <8> 이들 감기약 성분들은 모두 수난용성 물질로 일반 정제나 캡슐과 같은 고형제로 투여시 흡수가 늦고, 생체이용율이 떨어지는 문제가 있을 수 있고, 또한 시럽제의 경우는 복용량이 많아 휴대가 불편한 단점이 있다. 따라서 최근에 이들 감기약 성분을 고농축 액으로 조제한 후 연질캡슐화하는 기술들이 많이 보고되고 있다.

- 9> 예를 들면, 대한민국 공개특허 제1996-7003576A(공개일: 1996. 8. 31)호에서는 폴리에칠렌글리콜, 프로필렌글리콜, 물을 용매로 사용하고 용해도 증진을 위해 알칼리화제인 알칼리금속 아세트산염을 함유하며 여기에 침전방지용 고분자인 폴리비닐피롤리돈을 첨가한 아세트아미노펜 용액의 연질캡셀제를 개시하고 있고, 대한민국 공개특허 제2000-31737A호(공개일: 2000. 6. 5)에서는 PEG-8-글리세릴 카프릴레이트/카프레이트, 디에칠렌글리콜 모노에칠에테르, 폴리에칠렌글리콜을 용매로 사용하고 침전방지용 고분자인 폴리비닐피롤리돈을 첨가한 아세트아미노펜 용액의 연질캡셀제를 개시하고 있으며, 대한민국 공개특허 제1999-11219A호(공개일: 1999. 2. 18)에서는 폴리에칠렌글리콜을 용매로 사용하고 비이온성계면활성제, 안정제, 글리세린, 물을 첨가하고 역시 침전방지용 고분자인 폴리비닐피롤리돈을 첨가 사용한 연질캡셀 진해거담제를 개시하고 있다.
- 10> 대한민국 공개특허 제1997-9793A호 (공개일: 1997. 3. 27)에서는 폴리옥시에칠렌소로비탄지방산에스테르, 폴리글리세린지방산에스테르 및 물을 용매로 사용하고 고분자인 폴리비닐피롤리돈을 첨가한 후 약 80°C 정도로 가온하여 이부프로펜의 액상 제제를 제조하는 방법을 개시하고 있는데, 가온의 보조방법을 사용하는 것은 이부프로펜의 녹는점이 약 75°C로 높기 때문이다. 대한민국 공개특허 제1998-73629A호(공개일: 1998. 11. 5)에서는 폴리에칠렌글리콜과 계면활성제 및 고분자인 폴리비닐피롤리돈을 첨가한 후 역시 가온하여 이부프로펜의 액상 제제를 제조하는 방법을 개시하고 있다.
- 11> 상기와 같은 기술들을 통하여 감기약 성분을 휴대에 간편한 액상제형으로 만들어 연질캡셀로 제제화하기는 하였으나 단순히 용액화한 고농축의 액상의 경우에는 생체의 수용액과 접촉 시 침전이 생성되어 목적하는 흡수속도와 생체이용율을 얻기 어려울 가능성이 있으며 개개인의 흡수차가 크게 날수 있는 단점이 있다.

<12> 본 발명자들은 모든 생체액에서 일정하고 높은 용출률을 나타내어 생체내에서 흡수가 향상되며 제제화가 쉬운 새로운 수송 시스템을 개발하기 위해 다양한 연구를 수행하였으며, 그 결과 난용성의 감기약 성분을 마이크로에멀젼 농축액으로 제제화할 경우, 생체액 중에서 $1\mu\text{m}$ 이하의 미세 유화입자를 자발적으로 형성하기 때문에 pH 변화에 따른 활성성분의 침전이 일어나지 않으며, 생체내 흡수율이 향상되고 일정하게 유지되며, 연질캡슐제 등으로 제제화하기 쉬워서 제제학적으로 더 유용함을 확인하였다. 그러나, 난용성 감기약 성분을 용해시키기 위해서는 많은 양의 공계면활성제를 필요로 함으로써 주성분의 양에 대한 부형제의 상대적 부피비가 커져 복용상 불편한 문제점이 인식되었다. 이에, 본 발명자들은 공계면활성제를 초기 용해제로 사용한 후 휘발시키더라도 침전이 발생하지 않는 안정한 고농축의 마이크로에멀젼 조성물을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <13> 따라서, 본 발명의 목적은 생체이용률이 증가된 난용성 감기약 성분이 용해된 고농축의 마이크로에멀젼 농축액 경구투여용 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.
- <14> 본 발명의 다른 목적은 상기 방법으로 제조된 난용성 감기약 성분이 용해된 고농축의 마이크로에멀젼 농축액 경구투여용 조성물을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

- <15> 상기 목적에 따라, 본 발명에서는 (a) 난용성 감기약 성분을 초기 용해보조제인 공계면활성제에 균질하게 용해시키는 단계, (b) 이 용액에 계면활성제 및 오일을 가해 마이크로에멀

전 예비농축액을 얻는 단계, 및 (c) 초기 용해보조제로 사용되는 공계면활성제를 휘발시켜 제거하는 단계를 포함하는, 난용성 감기약 성분의 경구투여용 마이크로에멀젼 농축액의 제조 방법을 제공한다.

- 16> 또한 다른 목적에 따라, 본 발명에서는 상기 제조 방법으로 제조되고, 난용성 감기약 성분, 계면활성제 및 오일을 포함하는 난용성 감기약 성분이 용해된 고농축의 마이크로에멀젼 농축액 조성물을 제공한다.
- 17> 본 발명의 농축액 조성물은 최종 조성물 내에 공계면활성제를 포함하지 않는 것을 특징으로 한다.
- 18> 이하에서 본 발명을 상세히 설명한다.
- 19> 본 발명은 (a) 난용성 감기약 성분을 초기 용해보조제인 공계면활성제에 균질하게 용해시키고, (b) 이 용액에 계면활성제 및 오일을 가해 마이크로에멀젼 예비농축액을 얻고, (c) 공계면활성제의 끓는점 이상의 온도, 바람직하게는 50 내지 100°C에서 4시간 이상 가온하여 초기 용해보조제로 사용된 공계면활성제를 휘발시킴으로써, 난용성 감기약 성분, 계면활성제 및 오일을 포함하는 난용성 감기약 성분이 용해된 고농축의 마이크로에멀젼 농축액을 제조하는 것이다.
- 20> (1) 활성성분
- 21> 본 발명에서 활성성분으로는 수난용성의 감기약 성분들은 모두 사용될 수 있는데, 예를 들면 아세트아미노펜, 이부프로펜, S-이부프로펜, 브롬화수소산덱스트로메토르판, 염산노스카핀, 염산트리메토퀴논, 구아이페네신, d-말테인산클로르페닐라민, 구연산카르베타펜탄, 구연산티페피딘, 염산클로페라스틴, 펜디조산클로페라스틴, 히벤즈산티페피딘,

d, 1-염산메틸에페드린, 염산에페드린, 염산페닐에페드린, 염산슈도에페드린, 페닐프로판올아민 또는 이들의 혼합물 등으로부터 선택될 수 있다.

22> (2) 초기 용해보조제로 사용되는 공계면활성제

23> 본 발명에서 사용되는 초기 용해보조제는 실제 최종 조성물에 포함되지는 않지만 주성분인 난용성 감기약 성분을 용해시키는 역할로 사용되며 제조시 점도를 저하시켜 본 발명의 조성을 쉽게 제조하는데 필요한 성분이다. 대표적인 예로는, 약 100°C 이하의 끓는점을 가져 제조시 휘산하기 쉬운 유기용매, 예를 들어 아세톤, 메탄올, 염화메틸렌 등도 모두 사용 가능하지만, 최종 조성물에 존재하여도 인체에 무해한 경구섭취 가능한 용매가 바람직하다. 그 대표적인 예로 알콜류, 아세트산, 락트산, 글리세린, 프로필렌글리콜 등이 있고 에탄올이 가장 바람직하다.

24> (3) 계면활성제

25> 본 발명에서 계면활성제로는 오일 성분과 인산, 공계면활성제 등의 친수성 성분을 수중에서 안정하게 유화시킴으로써 안정한 마이크로에멀젼을 형성시킬 수 있는 약학적으로 허용되는 계면활성제는 어느 것이나 사용할 수 있으며, 대표적인 예는 다음과 같다.

26> ① 천연 또는 수소화 식물성 오일과 에틸렌 글리콜의 반응 생성물:

27> 폴리옥시에틸렌 글리콜화된 천연 또는 수소화된 식물성 오일로서, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 글리콜화된 천연 또는 수소화 피마자유(제품명: Cremophor^R(BASF), HCO^R(Nikkol))가 있다.

28> ② 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르류:

- 9> 예를 들어, 모노, 트리 라우릴, 팔미틸, 스테아릴, 올레일의 에스테르(제품명: Tween^R, ICI)가 있다.
- 0> ③ 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르류:
- 1> 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르(제품명: Myrij)가 있다.
- 2> ④ 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체(제품명: Poloxamer, Pluronic 또는 Lutrol)
- 3> ⑤ 소듐 디옥틸설포숙시네이트 또는 소듐 라우릴 설페이트
- 4> ⑥ 인지질류
- 5> ⑦ 천연 식물성 오일 트리글리세리드 및 폴리알킬렌 폴리올의 트랜스-에스테르화 반응산 물(제품명: Labrafil M), 라브라솔
- 6> ⑧ 모노-, 디- 또는 모노/디-글리세리드:
- 7> 예를 들어, 카프릴릭/카프릭산 모노- 및 디-글리세리드(제품명: Immwitor)가 있다.
- 8> ⑨ 소르비탄 지방산 에스테르:
- 9> 예를 들어, 소르비탄 모노라우릴, 소르비탄 모노팔미틸 및 소르비탄 모노스테아릴(제품명: Span)이 있다.
- 40> 이 중 수소화 식물성 오일의 폴리옥시에틸렌 생성물, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 등이 바람직하다.
- 41> (4) 오일 성분

- 2> 본 발명에서 사용되는 오일 성분은 계면활성제와 잘 혼화되며 수중에서 안정하게 유화되어 안정한 마이크로에멀젼을 형성시킬 수 있는 약학적으로 허용되는 오일은 어느 것이나 사용할 수 있으며, 대표적인 예는 다음과 같다.
- 3> ① 지방산 트리글리세라이드류:
- 4> 바람직하게는 중급 지방산 트리글리세라이드(Medium chain fatty acid triglyceride)로 제품명 미글리올(Miglyol)로 시판되는 코코넛유(fractionated coconut oil)이다, 트리아세틴.
- 5> ② 모노-, 디- 및 모노/디-글리세라이드류
- 6> 바람직하게는 올레산의 모노- 및 디-글리세라이드류이다.
- 7> ③ 지방산과 일가 알칸올의 에스테르 화합물:
- 8> 탄소수 8 내지 20의 지방산과 탄소수 2 내지 3의 일가 알칸올의 에스테르 화합물로, 예를 들어 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 에틸 리놀레이트, 에틸 올레이트 등이 있다.
- 9> ④ 천연 식물유 또는 동물성 오일:
- 10> 예를 들어, 옥수수유, 올리브유, 대두유, 어유 등이 있다.
- 11> ⑤ 탄화수소류:
- 12> 예를 들어, 스쿠알렌, 스쿠알란 등이 있다.
- 13> ⑥ 토코페롤류:
- 14> 예를 들어, 토코페롤 또는, 토코페롤 아세테이트, 토코페롤 숙시네이트, 폴리에틸렌글리콜-1000-토코페롤 숙시네이트(TPGS) 등이 있다.

- > ⑦ 프로필렌 글리콜 모노-지방산 에스테르 또는 프로필렌 글리콜 디-지방산 에스테르류:
- > 예를 들어, 프로필렌글리콜 디카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌글리콜 디라우레이트, 프로필렌글리콜 이소스테아레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트 및 프로필렌 글리콜 리시노레이트 등을 들 수 있다.
- > 이 중 특히 지방산과 일가 알칸올의 에스테르 화합물 또는 프로필렌글리콜 지방산 에스테르가 바람직하다.
- > 본 발명의 농축액은 제조시에 활성 성분, 초기 용해보조제로 사용되는 공계면활성제, 계면활성제 및 오일 성분을 중량을 기준으로 하여 1 : 0.5 ~ 20 : 0.5 ~ 10 : 0.04 ~ 1의 비율로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1 : 2 ~ 10 : 1 ~ 5 : 0.04 ~ 0.5의 비율로 사용할 수 있다. 가온하여 초기 용해보조제를 휘발시킨 최종조성물은 활성 성분, 계면활성제 및 오일 성분을 중량을 기준으로 하여 1 : 0.5 ~ 10 : 0.04 ~ 1의 비율로 포함할 수 있으며, 바람직하게는 1 : 1 ~ 5 : 0.04 ~ 0.5의 비율로 제조될 수 있다.
- 59> 본 발명에 의한 마이크로에멀젼 농축액은 미세유화입자가 매우 안정하여 pH 변화에 따른 활성성분이 침전되는 등의 유화 상태의 변화가 없고, 수용액과 접촉시 평균 입자경 약 270 내지 500 nm, 바람직하게 300nm 내지 400 nm의 미세입자를 형성하여 쉽게 마이크로에멀젼을 형성 할 수 있다.
- 60> 또한, 본 발명의 농축액 조성물은 안정화제, 용해보조제, 항산화제 등과 같은 약제학적으로 허용되는 침가제, 담체, 부형체 등을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 최종적으로 통상적인 방법에 따라 연질캡슐, 경질캡슐로 제형화될 수 있다. 이들 제제는 유효성분

이외에 재결정 방지 및 용해도를 향상시키기 위한 용해보조제와 안정제를 포함할 수 있으며, 안정제 중에서 무기산(염) 또는 유기산(염)류를 사용하는 것이 있겠지만, 특히 본 발명에서는 인산, 무수 아세트산 나트륨을 사용하는 것을 특징으로 한다. 이를 제제는 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘염 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)을 함유 할 수 있으며, 경우에 따라서는 착색제, 향미제 및 감미제를 함유할 수 있다.

:51> 상기 제제는 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화촉진제, 삼투압 조절 을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 함유할 수 있다.

:62> 유효 감기약 성분은 통상적인 투여량으로 1일 1회 또는 분할하여 투여할 수 있다

:63> 이하 본 발명을 실시예에 의하여 상세히 설명하나, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니 다.

:64> 실시예 1: 마이크로에멀젼 농축액 및 연질캡슐제의 제조

	성 분	함량(mg/제제)
:66>	이부프로펜	200
:67>	(에탄올	500)
:68>	폴리옥시에틸렌-40-수소화 피마자유	100
:69>	(Cremophor RH40) [BASF]	
:70>	플루론의 L-44NF [BASF]	200
:71>	트윈 20 [ICI]	200

> 프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트 [NIKKOL] 50

3> 약물학적 활성성분인 이부프로펜에 에탄올을 가해 균질하게 용해시킨 후 여기에 나머지 성분을 차례로 가해 녹여 마이크로에멀젼 예비농축액을 얻었다. 이 예비농축액을 60°C에서 4시간 가온 농축하여 에탄올을 휘발시키고 이부프로펜이 완전히 용해된 고농축의 마이크로에멀젼 농축액을 얻었다. 대한약전 제제총칙 중 연질캡셀항의 제조방법에 따라 경질캡셀에 충진하여 제제화 하였다.

'4> 실시예 2: 마이크로에멀젼 농축액 및 연질캡셀제의 제조

'5>	성 분	함량(mg/제제)
'6>	이부프로펜	200
'7>	(에탄올	500)
'8>	폴리옥시에틸렌-40-수소화 피마자유	350
'9>	(Cremophor RH40) [BASF]	
80>	플루론익 L-44NF [BASF]	200
81>	프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트 [NIKKOL]	50

82> 상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 연질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다.

83> 실시예 3: 마이크로에멀젼 농축액 및 연질캡셀제의 제조

'84>	성 분	함량(mg/제제)
------	----------	-----------

- | | | |
|-------|---|-----------|
| :85> | 이부프로펜 | 200 |
| :86> | (에탄올 | 500) |
| :87> | 라브라솔 [GATTEFOSSE] | 100 |
| :88> | 트윈 20 [ICI] | 250 |
| :89> | 프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트 [NIKKOL] | 70 |
| :90> | 상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 연질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다. | |
| :91> | 실시예 4: 마이크로에멀젼 농축액 및 연질캡셀제의 제조 | |
| :92> | 성 분 | 함량(mg/제제) |
| :93> | 이부프로펜 | 200 |
| :94> | (에탄올 | 500) |
| :95> | 폴리옥시에틸렌-40-수소화 피마자유 | 350 |
| :96> | (Cremophor RH40)[BASF] | |
| :97> | 트윈 20 [ICI] | 200 |
| :98> | 에틸리놀레이트 [NIKKOL] | 50 |
| :99> | 상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 연질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다. | |
| :100> | 실시예 5: 연질캡셀제의 제조 | |

1020020069222

출력 일자: 2003/11/12

101>	성 분	함량(mg/제제)
102>	이부프로펜	200
103>	(에탄올	500)
104>	라브라솔 [GATTEFOSSE]	100
105>	플루론익 L-44NF [BASF]	300
106>	트윈 20 [ICI]	100
107>	프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트 [NIKKOL]	50
108>	상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 연질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다.	
109>	실시예 6: 마이크로에멀젼 농축액 및 연질캡셀제의 제조	
110>	성 분	함량(mg/제제)
111>	이부프로펜	200
112>	(에탄올	500)
113>	폴리옥시에틸렌-40-수소화 피마자유	200
114>	(Cremophor RH40)	
115>	플루론익 L-44NF	150
116>	트윈 20	150
117>	프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트	50

118> 상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 연질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다.

119> 실시예 7: 마이크로에멀젼 농축액 및 경질캡셀제의 제조

20>	성 분	함량(mg/제제)
21>	아세트아미노펜	325
22>	(에탄올	1500)
23>	폴리에틸렌 글라이콜 400	300
24>	트원 20	40
25>	폴리비닐피롤리돈 K-30	100
26>	무수 아세트산 나트륨	20
27>	트리아세틴	15

8> 상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 경질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다.

9> 실시예 8: 마이크로에멀젼 농축액 및 경질캡셀제의 제조

0>	성 분	함량(mg/제제)
1>	아세트아미노펜	325
>	(에탄올	1500)
>	폴리에틸렌 글라이콜 400	130
>	라브라솔	35

1020020069222

출력 일자: 2003/11/12

135> 폴리비닐피롤리돈 K-30 230

136> 트리아세틴 35

137> 상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 경질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다.

38> 실시예 9: 마이크로에멀젼 농축액 및 경질캡셀제의 제조

39> 성 분 함량(mg/제제)

40> 아세트아미노펜 325

41> (에탄올) 1500)

42> 폴리에틸렌 글라이콜 400 140

43> 라브라솔 30

44> 폴리비닐피롤리돈 K-30 225

45> 폴리에틸렌 글라이콜 모노카프릴레이트 30

46> 상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 경연질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다.

47> 실시예 10: 마이크로에멀젼 농축액 및 경질캡셀제의 제조

48> 성 분 함량(mg/제제)

49> 아세트아미노펜 325

50> (에탄올) 1500)

1020020069222

출력 일자: 2003/11/12

- .51> 폴리에틸렌 글라이콜 400 150
- .52> 플루론익 L-44NF 30
- .53> 폴리비닐파클리돈 K-30 240
- .54> 트리아세틴 20
- .55> 상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 경질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다.
- .56> 실시예 11: 마이크로에멀젼 농축액 및 연질캡셀제의 제조

	성 분	함량(mg/제제)
.58>	d-말레인산클로르페니라민	2
.59>	브롬화수소산덱스트로메토르판	15
.60>	염산 트리메토퀴놀	2
.61>	염산 노스카핀	20
.62>	구아이페네신	75
.63>	(에탄올	400)
.64>	카프릴릭/카프릭 모노&디 글리세라이드	180
.65>	(Capmul MCM)	
.66>	크레모포어 RH40	220
.67>	에틸 리놀레이트	20
.68>	미글리울 812 [Huls AM.]	30

> 상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 연질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다.

0> 실시예 12: 마이크로에멀젼 농축액 및 연질캡셀제의 제조

	성 분	함량(mg/제제)
2>	d-말레인산클로르페니라민	2
3>	브롬화수소산덱스트로메토르판	15
4>	염산 트리메토퀴놀	2
5>	염산 노스카핀	20
6>	구아이페네신	75
7>	(에탄올	400)
78>	크레모포어 RH 40	250
79>	라브라솔	150
80>	폴리에틸렌 글라이콜 모노카프릴레이트	30

81> 상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 연질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다.

82> 실시예 13: 마이크로에멀젼 농축액 및 연질캡셀제의 제조

	성 분	함량(mg/제제)
.83>	d-말레인산클로르페니라민	2

.85>	브롬화수소산덱스트로메토르판	15
.86>	염산 트리메토퀴놀	2
.87>	염산 노스카핀	20
.88>	구아이페네신	75
.89>	(에탄올	400)
.90>	트원 20	250
.91>	라브라솔	150
.92>	폴리에틸렌 글라이콜 모노카프릴레이트	30
.93>	상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 연질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다.	
.94>	실시예 14: 마이크로에멀젼 농축액 및 연질캡셀제의 제조	
.95>	성 분	함량(mg/제제)
.96>	d-말레인산클로르페니라민	2
.97>	브롬화수소산덱스트로메토르판	15
.98>	염산 트리메토퀴놀	2
.99>	염산 노스카핀	20
.00>	구아이페네신	75
.01>	(에탄올	400)
.02>	카프릴릭/카프릭 모노&디 글리세라이드	180

- > (Capmul MCM) [Abitec]
- > 크레모포어 RH40 220
- > 에틸 리놀레이트 50

- > 상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀젼 농축액을 제조한 후 대한약전 제제총칙 중 연질캡셀항의 제조방법에 따라 제조하였다.

- > 시험예 1: 비교용출시험
- > 실시예 1에서 제조된 제제와, 대조제제인 시판 부루펜정(삼일제약)을 대한약전 일반시험법 중 용출시험법 제 2 법(패들법)에 따라 용출시키고, 용출액을 취하여 1μl의 멤브레인필터를 사용하여 여과한 후 용출된 양을 아래 분석법에 따라 시험하였다.

- 19> 용출시험장치 : Erweka DT 80
- 20> 용출액 : pH 1.2, 및 pH 6.8, 종류수 900 ml
- 21> 용출액의 온도 : 37±0.5°C
- 22> 회전속도 : 50±2 rpm
- 23> 샘플채취시간 : 5, 10, 15, 30, 45, 60분
- 24> 분석법 : 액체 크로마토그라피법
- 25> 칼럼 - Inertsil ODS2 (150 mm×4.6 mm)
- 26> 이동상 - 아세토니트릴 : 1% 클로로아세테이트(pH 3.0)=(65:35)
- 27> 주입량 - 20 μl
- 28> 유속 - 1.0 ml/분

- > 검출기 - UV 254 nm용 출시 험장치 : Erweka DT 80
- > 그 결과는 도 2a 및 2b와 같다.
- > 도 2a 및 2b에서 보듯이, 공계면활성제를 함유하지 않은 본 발명의 실시예 1에서 제조된 마이크로에멀젼 농축액은 미세유화입자가 더 안정하여 pH 변화에 따른 활성성분이 침전되는 등의 유화 상태의 변화 없이 각 용출액 모두에서 대조 제제보다 높은 용출율을 나타내었다(도 2a: 인공위액, 도2b: 물)

2> 시험예 2: 마이크로에멀젼 유화 입자 분석

- 3> 실시예 1에 따라 제조된 제제가 실제 수용액과 접촉시 자발적으로 미세 입자로 유화되는지를 확인하기 위해 입자분포도 분석 실험을 다음과 같이 실시 하였다.
- 4> 우선 시험 제제 0.1 g을 정제수 10ml에 희석시킨 후 입자분석기(Shimadzu, SALD-2001 model, Japan)로 입도분포를 측정한 결과를 도 3에 나타내었다.
- 5> 도 3에서 보듯이 본 발명에 의한 마이크로에멀젼 농축액은 수용액과 접촉시 평균입경 약 270 내지 500 nm의 미세입자를 형성하여 쉽게 마이크로에멀젼이 됨을 확인할 수 있었다.

26> 시험예 3: 침전 형성시험

- 27> 실시예 1에서 제조된 제제를 각 용액과 접촉시 침전생성 유무를 확인하기 위해 각 제제 0.1 g을 정제수, 인공위액, 인공장액 각 10 ml에 희석시키는 경우 즉시 침전생성 여부를 눈으로 직접 확인하였다.
- 28> (인공 위액 : 물 900ml에 NaCl 2g, HCl 7ml를 넣어 pH 1.2로 조정한 후, 물을 첨가하여 1 l가 되게 한다)

> (인공 장액 : 0.2mol/L KH₂PO₄ 250ml와 0.2mol/L NaOH 118ml를 혼합하고 pH 6.8로 조정한 후, 물을 첨가하여 1 ℥가 되게 한다)

> 【표 1】

	정제수	인공위액	인공장액
실시예 1	-	-	-

> (침전소 : +, 침전대 : ++, 침전무 : -)

3> 표 1의 결과에서 보듯이 본 발명에 따르는 마이크로에멀젼 제제는 생체 수용액과 접촉시 침전이 생성되지 않아 목적하는 흡수속도와 생체이용률의 증가를 기대할 수 있다.

4> 시험예 4: 비교흡수 시험

5> 본 발명의 제제의 생체이용률을 조사하기 위해, 시험 제제인 실시예 1의 제제와 대조 제제로는 삼일제약의 시판 제제인 부루펜 정제를 사용하여 흡수시험을 실시하였다.

6> 실험동물로는 스프라그-다우리계 융성 랫트(체중 250g, 14-15 주령)를 검체당 각각 3 마리씩 사용하였으며, 랫트는 우리 속에서 동일한 조건으로 4일 이상 일정한 통상의 랫트용 고체 사료 및 물을 공급하여 사육하였다. 랫트는 48 시간 이상 절식시킨 후 시험에 사용하였으며 절식 시에 물은 자유롭게 마실 수 있게 하였다.

7> 랫트에 시험 제제 또는 대조 제제를 랫트 체중 1 kg당 이부프로펜으로서 20 mg 해당량으로 경구투여용 기구를 이용하여 물과 함께 밀어 넣어 투여하였다. 투여 전, 투여 후 15, 30, 45, 60 분 및 2, 3, 4, 6 시간이 경과된 때에 각각 채혈하였다.

- ▶ 혈장 200 μl 에 내부표준용액 200 μl (프로필파라벤 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 메탄올 용액) 및 메탄올 200 μl 를 가하고 혼합한 후 진탕하였다. 이 액을 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상등액을 취하여 0.22 μl 로 여과한 후 HPLC를 이용하여 다음과 같이 분석하였다.
- ▶ 칼럼: Inertsil ODS2(4.6 \times 250 mm, 5 μm)
- ▶ 이동상: 0.1M 아세트산 나트륨이 포함된 65% 아세토니트릴 수용액(pH 6.2)
- ▶ 주입용량: 20 μl
- ▶ 유속: 1.0 $\text{ml}/\text{분}$
- ▶ 검출: 222 nm
- ▶ 그 결과를 표 2 및 도 1에 나타내었다.
- .5> 【표 2】

변수 제제	AUC (ng·hr/ ml)	C_{\max} (ng/ ml)	T_{\max} (시)
대조제제	2017.7 \pm 41.4	22.4 \pm 2.4	15.0 \pm 0.0
실시예 1	2878.4 \pm 300.1	34.2 \pm 7.6	22.5 \pm 6.1

AUC: 최종 채혈된 24시간까지의 혈중농도곡선 하면적으로 사다리꼴공식으로 구함.
 C_{\max} : 최고 혈중농도로, 직접 최고혈중농도를 나타낸 시간에서의 농도.
 T_{\max} : 최고 혈중농도를 나타낼 때의 시간.

- 46> 표 2의 AUC 수치와 도 1에서 보듯이, 실시예 1의 제제는 대조 제제인 부루펜정에 비해 생체 흡수율이 향상되었다. 또한, 도 2a 및 2b에서 나타나는 바와 같이, 본 발명의 마이크로 에멀젼 농축 제제가 대조 제제에 비해 pH 변화에 영향을 받지 않고 일정한 용출률을 나타내는 점을 고려하여보면, 본 발명에 따르는 마이크로에멀젼 농축액은 생체액과 접촉되어 유화될 때,

안정한 미세유화입자를 형성하기 때문에 pH 변화에 의하여 활성성분이 침전되는 것과 같은 유화 상태의 변화 없이 생체내 흡수율이 일정하게 유지됨을 알 수 있다.

【발명의 효과】

- > 공계면활성제를 포함하지 않는 본 발명의 고농축의 마이크로에멀젼 농축액은 난용성 감기약 성분을 완전 용해된 상태로 포함하는 마이크로에멀젼 농축액으로서, 경구 투여될 경우 안정한 미세유화 입자를 형성하여 난용성 감기약 성분의 생체이용률을 현저하게 증가시키며 생체 이용률이 pH의 영향을 받지 않아 음식물에 의한 영향과 개인 흡수차를 현저히 감소시키는 것으로 제제학적으로 매우 유용하다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

(a) 난용성 감기약 성분을 공계면활성제에 균질하게 용해시키는 단계, (b) 이 용액에 계면활성제 및 오일을 가해 마이크로에멀젼 예비농축액을 얻는 단계, 및 (c) 예비농축액을 가온하여 공계면활성제를 제거하는 단계를 포함하는, 난용성 감기약 성분의 경구투여용 마이크로에멀젼 농축액의 제조 방법.

【청구항 2】

제1항에 있어서,

난용성 감기약 성분이 아세트아미노펜, 이부프로펜, S-이부프로펜, 브롬화수소산헥스트로메토르판, 염산노스카핀, 염산트리메토퀴논, 구아이페네신, d-말레인산클로르페닐라민, 구연산카르베타펜탄, 구연산티페피딘, 염산클로페라스틴, 펜디조산클로페라스틴, 히벤즈산티페피딘, d,l-염산메틸에페드린, 염산에페드린, 염산페닐에페드린, 염산슈도에페드린, 페닐프로판올아민 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.

【청구항 3】

제1항에 있어서,

공계면활성제가 100°C 이하의 끓는점을 가져 제조시 휘산하기 쉬운 유기용매인 방법.

【청구항 4】

제1항에 있어서,

계면활성제는 수소화 식물성 오일의 폴리옥시에틸렌 생성물, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스

테르류, 소듐 디옥틸설포숙시네이트 또는 소듐 라우릴 설페이트, 인지질류, 천연 식물성 오일 트리글리세리드 및 폴리알킬렌 폴리올의 트랜스-에스테르 생성물, 모노-, 디-글라이세리드류, 소르비탄 지방산 에스테르 또는 이들의 혼합물로부터 선택되고, 오일성분은 지방산과 일가 알칸올의 에스테르 화합물, 프로필렌글리콜 모노- 또는 디-지방산 에스테르류, 지방산 트리글리세라이드류, 모노-, 디-글리세라이드류, 천연 식물유 또는 동물성 오일, 탄화수소류, 코토페롤류 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 방법.

【청구항 5】

제 1 항에 있어서,

난용성 감기약 성분, 공계면활성제, 계면활성제 및 오일이 중량을 기준으로 하여 1 : 0.5 ~ 20 : 0.5 ~ 10 : 0.04 ~ 1의 비율로 사용되는 방법.

【청구항 6】

제 3 항에 있어서,

공계면활성제가 에탄올인 방법.

【청구항 7】

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 방법으로 제조되고, 용해된 난용성 감기약 성분, 계면활성제 및 오일을 포함하는 고농축 경구투여용 마이크로에멀젼 농축액 조성물.

【청구항 8】

제7항에 있어서,

공계면활성제를 함유하지 않는 것을 특징으로 하는 조성물.

100-2006922

출력 일자: 2003/11/12

【청구항 9】

제7항에 있어서,

난용성 감기약 성분, 계면활성제 및 오일이 중량을 기준으로 하여 1 : 0.5 ~ 10 : 0.04 ~ 1의 비율로 포함된 조성물.

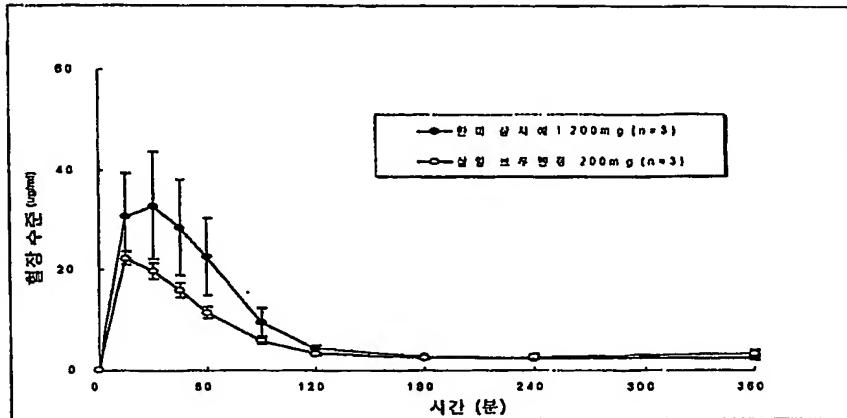
【청구항 10】

제7항에 있어서,

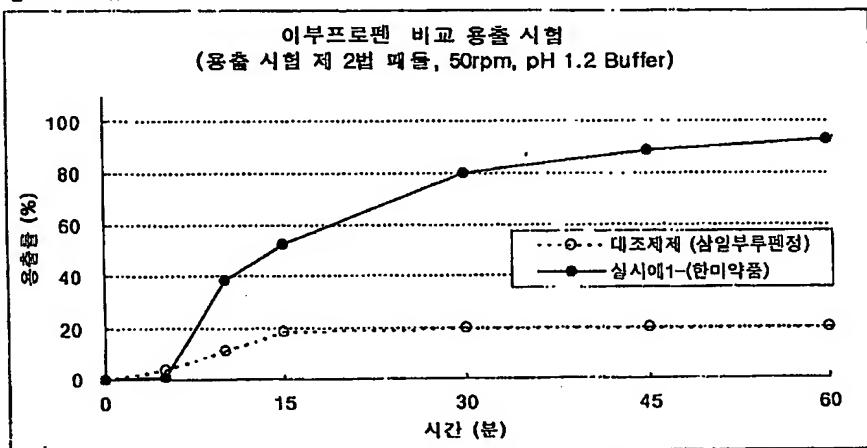
수용액과 접촉시 평균 입경 270 내지 500 nm의 미세입자를 형성하는 마이크로에멀젼 농축액 조성물.

【도면】

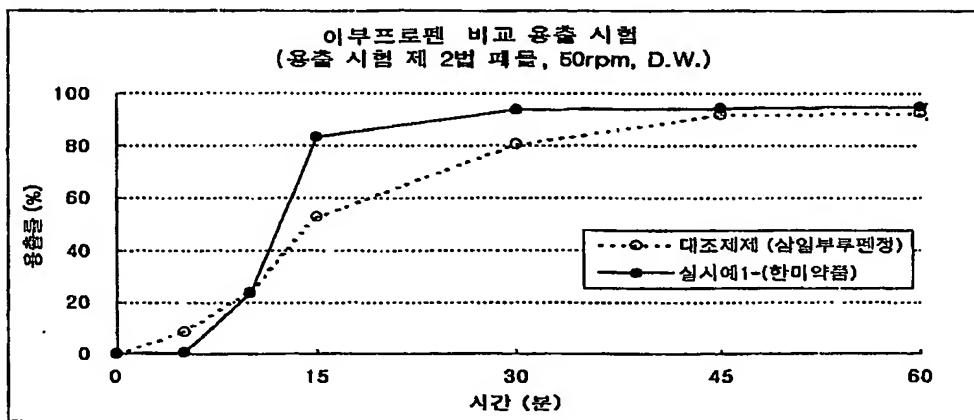
【도 1】



【도 2a】



【도 2b】

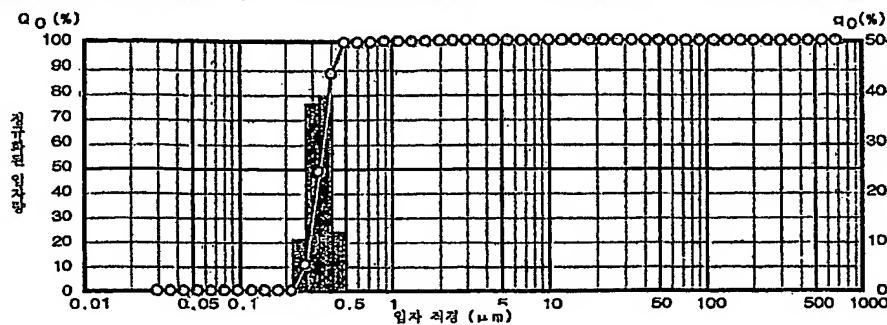


1020069222

출력 일자: 2003/11/12

【도 3】

R Index=1.70-0.201 Median D : 0.339 Mean V : 0.342 Std Dev : 0.070 10.0%D : 0.268 50.0%D : 0.339 90.0%D : 0.437 S Level : 0 D Fund : None D Shift : 0



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.